

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : **62-294612**

(43)Date of publication of application : **22.12.1987**

(51)Int.Cl.

A61K 31/12

A61K 47/00

(21)Application number : **61-138298**

(71)Applicant : **EISAI CO LTD**

(22)Date of filing : **16.06.1986**

(72)Inventor : **TANAKA MITSURU**
WATANABE TAKESHI
OWAKI TAKAYUKI
KASAI MASAYOSHI
MIYAKE YASUO

(54) MENATETRENONE-CONTAINING COMPOSITION HAVING IMPROVED ABSORPTION

(57)Abstract:

PURPOSE: The titled composition effective for improving emergency hemostasis, etc., obtained by blending menatetrenone with any of propylene glycol monofatty acid ester, glycerin monofatty acid ester, etc.

CONSTITUTION: Menatetrenone is blended with any of propylene glycol monofatty acid ester, glycerin monofatty acid ester and sorbitan monofatty acid ester as an essential component. More preferably the blend is mixed with a liquid oil (e.g. vegetable oil such as cotton seed oil, etc., or synthetic oil such as propylene glycol diester of fatty acid such as caproic acid, lauric acid, etc. The blending ratio of is preferably 0.5W10pts.wt. propylene glycol monofatty acid ester based on 1pt.wt. menatetrenone. The amount of the liquid oil added is 0.1W60pts.wt., preferably 0.5W10pts.wt. based on 1pt.wt. menatetrenone.

⑪ 公開特許公報 (A) 昭62-294612

⑫ Int. Cl. 4

A 61 K 31/12
47/00

識別記号

ADL
314

厅内整理番号

7330-4C
E-6742-4C

⑬ 公開 昭和62年(1987)12月22日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全4頁)

⑭ 発明の名称 吸収性の改良されたメナトレノン含有組成物

⑮ 特願 昭61-138298

⑯ 出願 昭61(1986)6月16日

⑰ 発明者 田中 充 岐阜県羽島郡川島町竹早町2

⑰ 発明者 渡辺 猛 岐阜市芥見長山1丁目50

⑰ 発明者 大脇 孝行 大山市大字羽黒字成海郷12-20

⑰ 発明者 笠井 正義 各務原市つつじが丘5-156

⑰ 発明者 三宅 康夫 大山市橋爪字止々馬木1-17

⑰ 出願人 エーザイ株式会社 東京都文京区小石川4丁目6番10号

⑰ 代理人 弁理士 高木 六郎 外1名

明細書

1. 発明の名称

吸収性の改良されたメナトレノン含有組成物

2. 特許請求の範囲

(1) メナトレノン、およびプロピレングリコールモノ脂肪酸エステル、グリセリンモノ脂肪酸エステル、ソルビタンモノ脂肪酸エステルのいずれかを必須の成分とするメナトレノン含有組成物。

(2) メナトレノン1重量部に対してプロピレングリコールモノ脂肪酸エステル、グリセリンモノ脂肪酸エステル、ソルビタンモノ脂肪酸エステルのいずれかが0.1乃至60重量部である特許請求の範囲第1項記載の組成物。

(3) モノ脂肪酸エステルがカプリル酸および/又はオレイン酸である特許請求の範囲第1項記載の組成物。

3. 発明の詳細な説明

a. 産業上の利用分野

本発明は止血機能の改善に有効な医薬品として

臨床上広く使用されているメナトレノンの経口投与における吸収性を著しく改善した組成物に関するものである。

b. 従来技術の説明

メナトレノンは黄色結晶または油状のビタミンK剤であり、出血および低プロトロンビン症に有効な薬剤として知られている。しかしながら、水に難溶であるため経口投与後の体内吸収性、即ち吸収速度と吸収量において問題があり、救急止血など医療現場における必要性から強く、その改良が望まれていた。

c. 発明が解決しようとする問題点

本発明はこのような経口投与時のメナトレノンの吸収性を改善するものである。

d. 問題点を解決するための手段

本発明者らは銳意研究の結果、メナトレノンにプロピレングリコールモノ脂肪酸エステル、又はグリセリンモノ脂肪酸エステル、又はソルビタンモノ脂肪酸エステル、あるいは之らの2種以上の混合物を添加した組成物あるいは之らに更に液状油

を添加した組成物が優れた吸収促進性をもたらすことを知り、本発明を完成した。

プロピレングリコールモノ脂肪酸エステルとしては、プロピレングリコールモノカプリル酸エステルまたはプロピレングリコールモノオレイン酸エステルが好ましく、具体的にはPMKまたはPMO〔いずれも日光ケミカル(株)の商品名〕が入手可能なものとして挙げられる。

グリセリンモノ脂肪酸エステルとしては、グリセリンモノカプリル酸エステルまたはグリセリンモノオレイン酸エステルが好ましく、MGKまたはMGO〔いずれも日光ケミカル(株)の商品名〕が入手可能なものとして挙げられる。

ソルビタンモノ脂肪酸エステルとしては、ソルビタンモノカプリル酸エステルが好ましく、SMK〔日光ケミカル(株)の商品名〕が入手可能なものとして挙げられる。

これらプロピレングリコールモノ脂肪酸エステル、グリセリンモノ脂肪酸エステル、およびソルビタンモノ脂肪酸エステルは、その二者以上を併

はデンプン等の懸濁安定化剤や、組成物を成形するための賦形剤等を任意に選択して添加することもできる。

メナテトレノンが室温では固体であることから本発明組成物は基本的には液状で提供される。この液状物質について当業界では透明なものを油性溶液、不透明なものを油性懸濁液と呼び、両者を併せて油性液と総称するが、この場合油性とは必ずしも組成的に液状油含有の有無を問わない。

しかしながら、これら油性液をある種の粉体に吸着させて製した粉末、さらに該粉末を処理して得られる顆粒、錠剤、糖衣剤、硬カプセル剤等も同様に本発明組成物の製剤形態である。また、これら油性液に、ある種の糖等を添加して得られるシロップ剤、あるいはこれらを直接カプセルに充填して得られるカプセル剤等も同じく本発明組成物の製剤形態である。

即ち本発明組成物としては油性液を基本とするあらゆる製剤形態が含まれる。

本発明組成物はこれら目的とする製剤形態に応

用してもよい。

液状油としては、植物油あるいは合成油が挙げられる。

植物油としては綿実油、落花生油、胡麻油、オリーブ油等が好ましい例として示される。

合成油としてはカプロン酸、カプリル酸、カプリン酸、ラウリン酸等の脂肪酸のプロピレングリコールジエステルあるいはODO(Octyl Decyl tri-Glyceride)等の合成グリセリン脂肪酸エステルが好ましい例として示される。

メナテトレノンとプロピレングリコールモノ脂肪酸エステル、またはグリセリンモノ脂肪酸エステル、またはソルビタンモノ脂肪酸、またはそれらの2以上の混合物、との配合割合はメナテトレノン1重量部に対し0.1~60重量部、好ましくは0.5~10重量部、また液状油を含有させる場合は更にメナテトレノン1重量部に対し液状油0.1~60重量部、好ましくは0.5~10重量部を加えればよい。

これら本発明組成物に、結晶セルロースあるい

じて常法により製造することができる。

実施例

以下の実施例をもつて本発明を更に具体的に説明する。

実施例1:

グリセリンモノカプリル酸エステル12%にメナテトレノン3%を加え、加温下において高速攪拌機を用いて激しく攪拌し、分散液を得た。これを検体試料1とする。

実施例2:

ソルビタンモノカプリル酸エステル12%にメナテトレノン3%を加え、実施例1と同様に処理した分散液を得た。これを検体試料2とする。

実施例3:

グリセリンモノカプリル酸エステル6%にメナテトレノン3%を加え、加温下において高速攪拌機を用いて混合分散せしめた後、これを微結晶セルロースとトウモロコシデンプンとの等量混合物50%に吸着させて粉末化した。更にこの粉末を充填して硬カプセル剤を得た。

実施例 4 :

プロピレングリコールジカプリル酸エステル 20タにメナテトレノン 3タを加えて溶解せしめ、プロピレングリコールモノオレイン酸エステル 100タを加え、加温下において高速搅拌機を用いて激しく搅拌し、分散液を得た。これを検体試料 3とする。また、更にこの分散液を充填してソフトカプセル剤とした。

実施例 5 :

プロピレングリコールジカプリル酸エステル 8タにメナテトレノン 3タを分散せしめ、プロピレングリコールモノオレイン酸エステル 4タを加え、加温下において高速搅拌機を用いて激しく搅拌し、分散液を得た。これを検体試料 4とする。

実施例 6 :

プロピレングリコールジカプリル酸エステル 2タにメナテトレノン 3タを分散せしめ、グリセリンモノオレイン酸エステル 10タを加え、加温下において高速搅拌機を用いて激しく搅拌し分散液を得た。これを検体試料 5とする。

いて高速搅拌機を用いて激しく搅拌し溶液を得た。

実験例

本願発明における必須成分である多価アルコール類のモノ脂肪酸エステルを含まない対照試料 A および B を調製し、動物実験によつて実施例により調製した検体試料 1 乃至 6 との吸収性を比較した。

対照試料の調製

メナテトレノン 3タをプロピレングリコールジカプリル酸エステル 17タに分散せしめたものを対照試料 A 、メナテトレノン 3タを落花生油 12タに分散せしめたものを対照試料 B とした。

実験方法

16時間絶食させた雄性 SD 系ラットに Bollman の方法 [J. L. Bollman et. al., J. Lab. Clin. Med., 33 1349 (1966)] を改良した手法でリンパ液採取手術を施した。

手術後は自由摂食として 20 日間リンパ液の流出状況を観察し、リンパ液の流出が良好なラットのみを使用した。メナテトレノン 0.5mg相当量の

実施例 7 :

プロピレングリコールジカプリル酸エステル 5タにメナテトレノン 3タを分散せしめ、グリセリンモノオレイン酸エステル 7タを加え、加温下において高速搅拌機を用いて激しく搅拌し、分散液を得た。これを検体試料 6 とする。

実施例 8 :

プロピレングリコールジカプリル酸エステル 2タにメナテトレノン 3タを溶解し、プロピレングリコールモノオレイン酸エステル 2タを加え、加温下において高速搅拌機を用いて激しく搅拌し分散液を得た。

実施例 9 :

綿実油 5タにメナテトレノン 3タとグリセリンモノオレイン酸エステル 7タを加え、加温下において高速搅拌機を用いて激しく搅拌し分散液を得た。

実施例 10 :

ODO 5タにメナテトレノン 3タとグリセリンモノオレイン酸エステル 7タを加え、加温下にお

各試料を動物用小型カプセルに充填し、経口ゾンデを使用して投与後、直ちに水 1ml を与えた。投与後 10 時間は絶食とした。

各試料につき 7 乃至 10 匹のラットを使用した。リンパ液は 10 時間まで 2 時間毎に採取し、下記条件の高速液体クロマトグラフィー法によつてリンパ液中のメナテトレノン量を測定した。

高速液体クロマトグラフィー法における条件：

充填剤： Nucleosil C18

カラム： 4.6 mm × 15 cm

移動相： メタノール / 水 = 100 / 3

流速： 1 ml/min

吸光値： 248 nm

e. 発明の効果

結果を図 1 および図 2 に示す。

図 1 は検体試料 1 ならびに対照試料 A を投与した時にラットリンパ液中に出現したメナテトレノン量の経時的推移をグラフで示したものである。

これから検体試料 1 の吸収性は対照試料 A のそれを著しく上回り、リンパ液中のメナテトレノン

量が最大となる投与後1時間における値では対照試料の1.5倍以上に達することがわかる。

図2は対照試料A,Bならびに検体試料1乃至6を投与した時に、投与後10時間経過の間にラットリンパ液中に出現したメナテトレノンの総量を、対照試料Aの場合を100としてグラフで比較したものである。

これからもたとえば検体試料1の場合は対照試料Aの総量の1.5倍以上を示し、対照試料Bに対しては2倍以上となり、本発明組成物がメナテトレノンの経口投与による吸収性を著しく改善していることがわかる。

4. 図面の簡単な説明

図1はラットリンパ液中におけるメナテトレノン量の経時的推移を比較したグラフである。

図2は投与後10時間経過の間にラットリンパ液中に出現したメナテトレノン量の総量を比較したグラフである。

図1

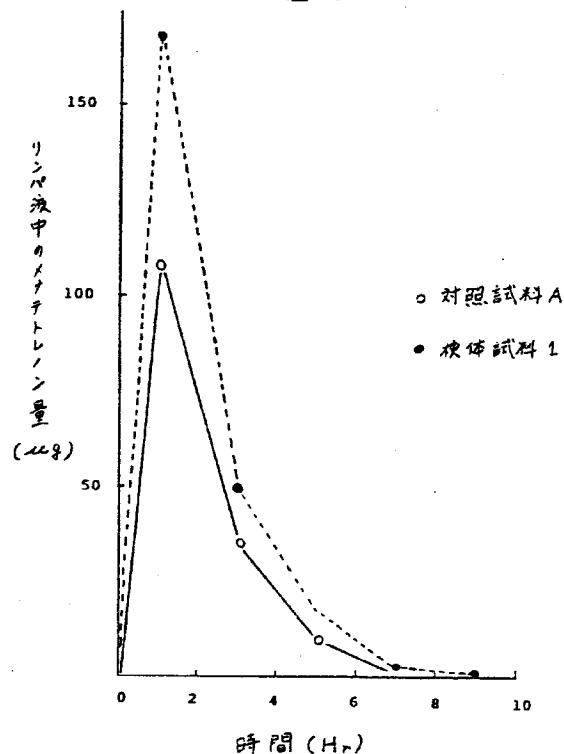
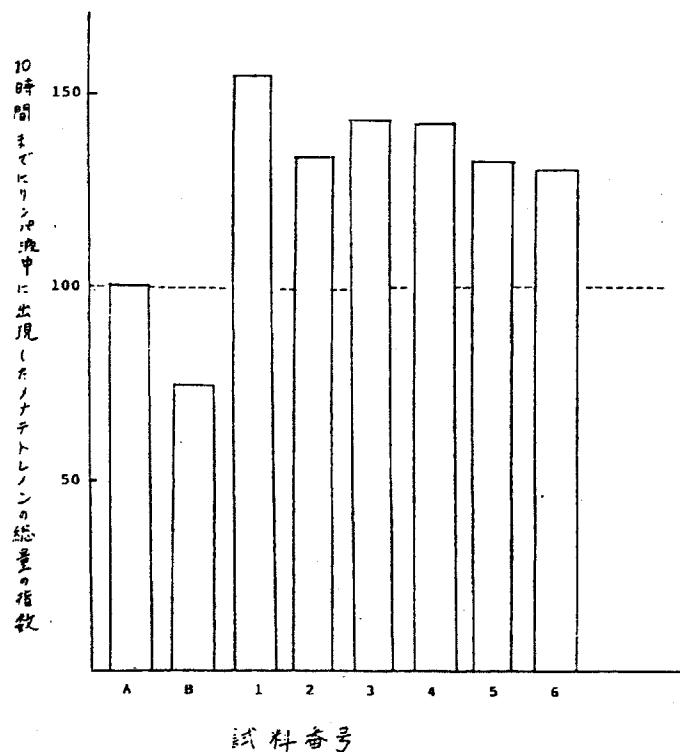


図2



【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成5年(1993)7月20日

【公開番号】特開昭62-294612

【公開日】昭和62年(1987)12月22日

【年通号数】公開特許公報62-2947

【出願番号】特願昭61-138298

【国際特許分類第5版】

A61K 31/12 ADL 8413-4C

ACA 8413-4C

47/14 E 7329-4C

補正の内容

1. 「特許請求の範囲」を別紙のとおり訂正します。
2. 明細書第4頁第13行「ソルビタンモノ脂肪酸」の後に、「エステル」を加入します。

手続補正書

平成多年4月10日

特許庁長官殿

事件の表示 昭和61年特許願第138298号

発明の名称 吸收性の改良されたノナテトロン合
成物

補正をする者 事件との関係 特許出願人

名称 エーザイ株式会社

代理人

住所 東京都港区西新橋1丁目18番6号童宝ビル

氏名 弁理士(6228)高木 六郎

住所 東京都港区西新橋1丁目18番6号童宝ビル

氏名 弁理士(6363)高木 文生

補正指令書の起案日 平成 年 月 日

補正により増加する発明の表

補正の対象 詳細書の特許請求の範囲及び是れに
詳細の説明を含む

特許請求の範囲

(1) メナテトレノン、およびプロピレングリコールモノ脂肪酸エステル、グリセリンモノ脂肪酸エステル、ソルビタンモノ脂肪酸エステルの1種または2種以上を必須成分とするメナテトレノン含有組成物。

(2) メナテトレノン1重量部に対してプロピレングリコールモノ脂肪酸エステル、グリセリンモノ脂肪酸エステル、ソルビタンモノ脂肪酸エステルの1種または2種以上が0.1乃至60重量部である特許請求の範囲第1項記載の組成物。

(3) メナテトレノン、液状油並びにプロピレングリコールモノ脂肪酸エステル、グリセリンモノ脂肪酸エステルおよびソルビタンモノ脂肪酸エステルから選ばれる1種または2種以上の物質を含有するメナテトレノン含有組成物。

(4) プロピレングリコールモノ脂肪酸エステル、グリセリンモノ脂肪酸エステルおよびソルビタンモノ脂肪酸エステルの脂肪酸部分がカプリル酸またはオレイン酸である特許請求の範囲第1項記載の組成物。

(5) 液状油が緑実油、落花生油、胡麻油、オリーブ油、プロピレングリコールジ脂肪酸エステル、グリセリントリ脂肪酸エステルである特許請求の範囲第3項記載の組成物。

成物。